



**Novartis Oncology**



# **Ważne informacje dotyczące terapii deferazyroksem**



# Wskazania<sup>1</sup>

## Przewlekłe potransfuzyjne obciążenie żelazem

Deferazyroks jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Deferazyroks jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi ( $< 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

## Talasemia niezależna od transfuzji

Deferazyroks jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

## Przeciwwskazania<sup>1</sup>

- Deferazyroks jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek składnik pomocniczy
- Deferazyroks jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi terapiami za pomocą substancji chelatujących żelazo, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa takiego połączenia
- Deferazyroks jest przeciwwskazany u pacjentów z szacowanym klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min
  - Deferazyroksu nie badano u pacjentów z niewydolnością nerek i lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z szacowanym klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min

# Rozpoczęcie leczenia deferyzoksem

## Przed rozpoczęciem terapii

### Procedury i badania przed leczeniem<sup>1</sup>

Test	Przed leczeniem
SF	✓
LIC <sup>a</sup>	✓
Kreatynina w surowicy	2x
CrCl i/lub cystatyna C w osoczu	✓
Białkomocz	✓
Transaminazy w surowicy (AlAT i AspAT)	✓
Bilirubina	✓
Fosfataza alkaliczna	✓
Badanie słuchu	✓
Badanie okulistyczne	✓
Wzrost i masa ciała	✓
Rozwój płciowy (u pacjentów pediatrycznych)	✓

AlAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; CrCl, klirens kreatyniny; LIC, stężenie żelaza w wątrobie; SF, ferrytyna w surowicy.

<sup>a</sup> U pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (ang. *non-transfusion-dependent thalassemia*, NTDT): Zmierz obciążenie żelazem za pomocą LIC. W przypadku pacjentów z NTDT LIC jest preferowaną metodą określania stopnia przeciążenia żelazem i należy ją stosować, kiedy jest to możliwe. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji, należy zachować ostrożność w czasie terapii chelatującej u wszystkich pacjentów<sup>1</sup>.

## Zmiana leczenia pomiędzy produktem EXJADE tabletki powlekane/granulat a generyczną wersją deferyzoksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

W UE leki zawierające deferyzoksem są zarejestrowane w postaci tabletek powlekanych/granulatu w dawce 90 mg, 180 mg i 360 mg oraz w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 125 mg, 250 mg i 500 mg pod różnymi nazwami handlowymi jako generyczna alternatywa dla produktu leczniczego EXJADE.

Ze względu na odmienny profil farmakokinetyczny ustalony dla produktu leczniczego EXJADE tabletki powlekane/granulat i EXJADE tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, potrzebna jest o 30% mniejsza dawka tabletek powlekanych/granulatu w porównaniu z zalecaną dawką tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Jako punkt odniesienia, w poniższych tabelach przedstawiono odpowiednie dawki produktu leczniczego Exjade FCT/granulat i Exjade DT.

### Obciążenie żelazem w wyniku transfuzji krwi:



	Exjade tabletki powlekane/granulat	Exjade tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Dawka początkowa	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę
Alternatywne dawki początkowe	7 mg/kg mc./dobę 21 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę 30 mg/kg mc./dobę
Stopnie modyfikacji dawki	3,5 – 7 mg/kg mc./dobę	5 – 10 mg/kg mc./dobę
Dawka maksymalna	28 mg/kg mc./dobę	40 mg/kg mc./dobę

### Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi:

	Exjade tabletki powlekane/granulat	Exjade tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Dawka początkowa	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę
Stopnie modyfikacji dawki	3,5 – 7 mg/kg mc./dobę	5 – 10 mg/kg mc./dobę
Dawka maksymalna	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę

## Ważne różnice pomiędzy Exjade tabletki powlekane a Exjade granulat

### Exjade tabletki powlekane<sup>1</sup>

<p>Moc: 90 mg 180 mg 360 mg (owalne, niebieskie tabletki)</p>	<p>Można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem. Tabletki można połykać w całości popijając niewielką ilością wody. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki powlekanej Exjade, mogą ją rozkruszyć i dosypać do miękkiego pokarmu (np. jogurtu lub musu jabłkowego).</p>	<p>Nie zawiera laktozy</p>
		<p>90 mg</p> 
		<p>180 mg</p> <p>Produkt jest niedostępny na rynku polskim</p>
<p>360 mg</p> 		

### Exjade granulat<sup>1</sup>

<p>Moc: 90 mg 180 mg 360mg (biały lub białawy granulat w saszetce)</p>	<p>Można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem. Granulat należy zażywać po dosypaniu do półpłynnego pokarmu (np. jogurtu lub musu jabłkowego).</p>	<p>Nie zawiera laktozy</p>
		<p>90 mg</p> <p>Produkt w postaci granulatu jest niedostępny na rynku polskim</p>
		<p>180 mg</p> <p>Produkt w postaci granulatu jest niedostępny na rynku polskim</p>
<p>360 mg</p> <p>Produkt w postaci granulatu jest niedostępny na rynku polskim</p>		

Przedstawione tabletki nie są rzeczywistych rozmiarów.

# Dawkowanie Exjade® tabletki powlekane/granulat u pacjentów z przewlekłym potransfuzyjnym obciążeniem żelazem

- Rekomendowana dawka początkowa: 14 mg/kg masy ciała/dobę<sup>1</sup>
- Nie zaleca się podawania dawek >28 mg/kg/dobę<sup>1</sup>
- Regularnie monitoruj swoich pacjentów<sup>1</sup>

## Dawka początkowa leku Exjade (deferyzyroks) tabletki powlekane/granulat oraz dostosowanie dawki u pacjentów z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem<sup>1</sup>

WŁĄCZ leczenie Exjade	ZWIĘKSZ DAWKĘ aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy to konieczne <sup>a</sup>	ZMNIJSZ DAWKĘ aby uniknąć nadmiernej chelatacji	PRZERWANIE TERAPII Rozważ przerwanie po osiągnięciu docelowego stężenia SF
<b>14 mg/kg masy ciała na dobę (rekomendowana dawka początkowa)</b> 20 U (~100 ml/kg) KKCz lub SF >1000 µg/l	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę gdy SF=500-1000 µg/l, ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby i stężenie ferrytyny w surowicy	SF stale <500 µg/l
<b>7 mg/kg masy ciała na dobę</b> <7 ml/kg/miesiąc KKCz (~ <2 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę	—————	
<b>21 mg/kg masy ciała na dobę</b> >14 ml/kg/miesiąc KKCz (~ >4 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę Rozważ alternatywne opcje leczenia, przy braku zadowalającej kontroli dawkami >28 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę gdy SF stale <2500 µg/l i wykazuje tendencję spadkową w czasie, ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	
<b>Pacjenci już dobrze kontrolowani przy leczeniu deferoksaminą</b> Można rozważyć początkową dawkę Exjade tabletki powlekane, która liczbowo wynosi jedną trzecią dawki deferoksaminy	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, jeśli dawka wynosi <14 mg/kg mc./dobę i nie uzyskano wystarczającej skuteczności	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę gdy SF stale <2500 µg/l i wykazuje tendencję spadkową w czasie, ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych; SF – ferrytyna w surowicy; U – jednostki

<sup>a</sup> Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy.

### Pacjenci pediatryczni z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji<sup>1</sup>

- Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak u dorosłych pacjentów.
- Zaleca się monitorowanie stężenia ferrytyny w surowicy co miesiąc w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji.

- Obliczając dawkę należy uwzględnić zmianę masy ciała pacjenta pediatrycznego w czasie.
- U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji narażenie jest mniejsze niż u dorosłych. Dlatego też grupa ta może wymagać większych dawek, niż dawki stosowane u dorosłych. Jednakże początkowa dawka powinna być taka sama jak u dorosłych, a następnie powinna być indywidualnie modyfikowana.

## Dawkowanie Exjade® tabletki powlekane/granulat u pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (ang. *non-transfusion-dependent thalassemia, NTD*)

- Zalecana dawka początkowa: 7 mg/kg masy ciała/dobę<sup>1</sup>
- Nie zaleca się podawania dawek >14 mg/kg/dobę<sup>1</sup>
- U pacjentów z NTD zaleca się tylko jeden kurs leczenia Exjade<sup>1</sup>
- Regularnie monitoruj swoich pacjentów<sup>1</sup>

### Exjade (deferyzyroks) tabletki powlekane/granulat – dawka początkowa i dostosowanie dawkowania u pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji<sup>1</sup>

WŁĄCZ leczenie Exjade <sup>a</sup>	ZWIĘKSZANIE DAWKI aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy konieczne <sup>a,b</sup>	ZMNIJSZANIE DAWKI aby uniknąć nadmiernej chelatacji	KONIEC TERAPII po osiągnięciu docelowego stężenia SF
7 mg/kg/dobę	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę	Zmniejsz dawkę do 7 mg/kg/dobę lub mniejszej, ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	Brak dostępnych danych o wznowieniu leczenia u pacjentów z ponowną kumulacją żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia w organizmie, dlatego ponowne leczenie nie jest zalecane
LIC ≥5 mg Fe/g s.m. LUB SF stale >800 µg/l	LIC ≥7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale >2000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale ≤2000 µg/l	<b>CEL</b> LIC <3 mg Fe/g s.m. LUB SF stale <300 µg/l

s.m. – sucha masa; LIC – stężenie żelaza w wątrobie; SF – ferrytyna w surowicy

<sup>a</sup> U pacjentów z NTD dawki powyżej 14 mg/kg/dobę nie są zalecane.

<sup>a</sup> U pacjentów bez oznaczenia LIC, i z SF ≤2000 µg/l, dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg/dobę.

<sup>b</sup> Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy.

### Pacjenci pediatryczni z NTD<sup>1</sup>

U pacjentów pediatrycznych dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg/dobę. Aby uniknąć nadmiernej chelatacji, LIC należy monitorować co 3 miesiące, gdy SF wynosi ≤800 µg/l.

**OSTRZEŻENIE:** Dane u dzieci z NTD są bardzo ograniczone. Dlatego leczenie deferyzyrokssem należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych i obserwować obciążenie żelazem w populacji dzieci i młodzieży. W przypadku pacjentów z NTD proponuje się jeden kurs leczenia. Ponadto, przed podaniem deferyzyroksu dzieciom z ciężkim przeciążeniem żelazem z NTD, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji u tych pacjentów są obecnie nieznane.

# Warunki przerwania lub zakończenia leczenia deferyazyroksem<sup>1</sup>

Rozważany parametr	Warunki przerwania leczenia
SF	Rozważyć przerwanie leczenia, jeśli SF wynosi stale <500 µg/l (w potransfuzyjnym przeciążeniu żelazem) lub <300 µg/l (w zespołach NTDT). Leczenie należy wznowić, jeśli podczas monitorowania stanu klinicznego wystąpią dowody świadczące o przewlekłym przeciążeniu żelazem.
Stężenie kreatyniny w surowicy/klirens kreatyniny	Przerwać leczenie u dorosłych, dzieci i młodzieży: jeśli po zmniejszeniu dawki stężenie kreatyniny w surowicy utrzymuje się na poziomie >33% powyżej wartości wyjściowej (średnia wartość sprzed leczenia) i (lub) CrCl <DGN (90 ml/min). Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej. – należy także skierować pacjenta do nefrologa i rozważyć wykonanie biopsji
Białkomocz	Rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki – w przypadku utrzymujących się nieprawidłowości, należy także skierować pacjenta do nefrologa i rozważyć wykonanie biopsji
Wskaźniki czynności kanalików nerkowych	Rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i (lub) jeśli istnieją wskazania kliniczne – w przypadku utrzymujących się nieprawidłowości, należy także skierować pacjenta do nefrologa i rozważyć wykonanie biopsji
Transaminazy w surowicy (AIAT i AspAT)	Leczenie należy przerwać, jeśli występuje stałe, postępujące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, którego nie można przypisać innym przyczynom. Leczenie można ostrożnie wznowić w mniejszej dawce, gdy czynność wątroby powróci do normy lub po zidentyfikowaniu przyczyny nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby.
Kwasica metaboliczna	Rozważyć przerwanie leczenia po wystąpieniu kwasicy metabolicznej
Wzrok i słuch	Rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zaburzeń wzroku lub słuchu
Cytopenia o niewyjaśnionej etiologii	Rozważyć przerwanie leczenia po wystąpieniu cytopenii o niewyjaśnionej etiologii
Rozważany parametr	Warunki zakończenia leczenia
SJS, TEN, DRESS, lub wszelkie inne SCAR	Podejrzanie jakiegokolwiek ciężkiej niepożądananej reakcji skórnej (ang. <i>Severe Cutaneous Adverse Reaction</i> , SCAR): natychmiast zakończyć leczenie i nie wznowiać
Reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy)	Wystąpienie reakcji: zakończyć leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie wznowiać leczenia u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości z powodu ryzyka wstrząsu anafilaktycznego

DRESS, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi; DGN, dolna granica normy; SCAR, ciężka niepożądana reakcja skórna; SJS, zespół Stevensa-Johnsona; TEN, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.



## Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów przed i w trakcie leczenia deferyzoksem<sup>1</sup>

	Wyjściowo	W pierwszym miesiącu po włączeniu deferyzoksu lub po modyfikacji dawki	Co miesiąc	Co 3 miesiące	Co rok
SF	✓		✓		
LIC <sup>a</sup>	✓			✓ (tylko u pacjentów pediatrycznych, jeśli SF ≤800 µg/l)	
Kreatynina w surowicy	2x	Co tydzień (Powinna być również badana co tydzień w pierwszym miesiącu po modyfikacji dawki)	✓		
Klirens kreatyniny i/lub cystatyna C w osoczu	✓	Co tydzień (Powinny być również badane co tydzień w pierwszym miesiącu po modyfikacji dawki)	✓		
Białkomocz	✓		✓		
Transaminazy, bilirubina, fosfataza alkaliczna w surowicy	✓	Co 2 tygodnie	✓		
Masa ciała i wzrost	✓				✓ u dzieci i młodzieży
Badanie słuchu/wzroku (z badaniem dna oka)	✓				✓
Rozwój płciowy (pacjenci pediatryczni)	✓				✓

<sup>a</sup> U pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (NTDT): Pomiar obciążenia żelazem za pomocą LIC. U pacjentów z NTDT LIC jest preferowaną metodą oznaczania obciążenia żelazem i należy ją stosować, gdy tylko jest to możliwe. Należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia nadmiernej chelatacji u wszystkich pacjentów.

Wyniki badania kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny, stężenia cystatyny C w osoczu, białkomoczu, SF, transaminaz, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej należy zapisywać i regularnie oceniać pod kątem trendów.

Wyniki należy także zapisywać w dokumentacji pacjenta, wraz z podaniem wyjściowych poziomów sprzed leczenia dla wszystkich testów.

## Profil bezpieczeństwa dla nerek

### Wyniki z badań klinicznych

#### Parametry oceniane w badaniach klinicznych<sup>1</sup>

Do badań klinicznych deferazyroksu włączano wyłącznie pacjentów z prawidłowym dla wieku i płci stężeniem kreatyniny w surowicy. Indywidualną wyjściową wartość kreatyniny w surowicy obliczano ze średniej dwóch (a u niektórych pacjentów – trzech) pomiarów stężenia kreatyniny w surowicy sprzed leczenia. Średni współczynnik zmienności między pacjentami tych dwóch lub trzech pomiarów przed leczeniem wynosił około 10%.<sup>1</sup> Dlatego też zaleca się dwukrotne oznaczenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia deferazyroksem. W czasie leczenia stężenie kreatyniny w surowicy monitorowano co miesiąc, a gdzie było to wskazane z powodu wzrostu tego parametru – dostosowywano dawkę w sposób opisany poniżej.

#### Wyniki z rocznych badań rejestracyjnych<sup>1</sup>

Podczas badań klinicznych wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o >33% w ≥2 kolejnych pomiarach, czasami powyżej górnego zakresu normy, wystąpił u około 36% pacjentów. Zjawisko to było zależne od dawki.

U około dwóch trzecich pacjentów wykazujących wzrost stężenia kreatyniny w surowicy parametr ten powrócił do poziomu poniżej 33% bez dostosowania dawki leku. U pozostałej jednej trzeciej wzrost stężenia kreatyniny nie zawsze odpowiadał na redukcję dawki lub odstawienie leku, natomiast po zmniejszeniu dawki obserwowano wyłącznie stabilizację wartości kreatyniny w surowicy w niektórych przypadkach.

#### Monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz klirensu kreatyniny<sup>1</sup>

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii dwukrotnie oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie **kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (oszacowany na podstawie wzoru Cockcroft-Gault lub MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*) u dorosłych oraz wzoru Schwartz'a u dzieci) oraz/lub stężenie cystatyny C w osoczu **należy monitorować przed terapią, co tydzień w pierwszym miesiącu po włączeniu leku bądź modyfikacji leczenia deferazyroksem (w tym zmiany formulacji), a następnie co miesiąc.**

## Metody oznaczania klirensu kreatyniny (CrCl)

W celach informacyjnych przedstawiamy krótki przegląd metod oznaczania klirensu kreatyniny u dorosłych i dzieci przy przepisywaniu deferyzyroksu.<sup>1</sup>

### Dorośli

Po wybraniu jednego wzoru nie należy stosować go wymiennie z innymi wzorami.

#### Wzór Cockcroft-Gault<sup>2</sup>

Wzór Cockcroft-Gault wykorzystuje do oszacowania klirensu kreatyniny stężenie kreatyniny w surowicy oraz masę ciała pacjenta.

Wzór podaje klirens kreatyniny wyrażony w ml/min.

$$\text{Klirens kreatyniny} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{72^a \times \text{kreatynina w surowicy (mg/100 ml)}}$$

**U kobiet klirens kreatyniny należy pomnożyć przez 0,85**

#### Wzór CKD-EPI<sup>3,4</sup>

Z perspektywy praktyki ogólnej oraz zdrowia publicznego, w Ameryce Północnej, Europie i Australii jako bardziej korzystną opcję przyjęto korzystanie z wzoru CKD-EPI i używanie go jako komparatora dla nowych wzorów we wszystkich lokalizacjach.

Współczynnik filtracji kłębkowej (ang. *glomerular filtration rate* – GFR)  
 $= 141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Wiek}} \times 1,018$  [kobieta]  $\times 1,159$  [rasa czarna],  
 gdzie SCr oznacza poziom kreatyniny w surowicy,  $\kappa$  wynosi 0,7 dla kobiet i 0,9 dla mężczyzn,  
 $\alpha$  wynosi  $-0,329$  dla kobiet i  $-0,41$  dla mężczyzn, min wskazuje minimum  $\text{Scr}/\kappa$  lub 1,  
 a max wskazuje maksimum  $\text{Scr}/\kappa$  lub 1.

### Dzieci

#### Wzór Schwartza<sup>5</sup>

$$\text{Klirens kreatyniny (ml/min)} = \frac{\text{stała}^b \times \text{wzrost (cm)}}{\text{kreatynina w surowicy (mg/dl)}}$$

**SCr mierzy się metodą Jaffe**

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

<sup>a</sup> Jeśli wartość kreatyniny podano w mmol/l zamiast w mg/dl, stała powinna wynosić 815 zamiast 72.

<sup>b</sup> Stała wynosi 0,55 u dziewczynek i dorastających dziewcząt lub 0,70 u dorastających chłopców.

## Profil bezpieczeństwa dla nerek (ciąg dalszy)

### Monitorowanie nerek oraz podejmowane działania<sup>1</sup>

Exjade® (deferyzyroks) tabletki powlekane/granulat:

Zmniejszyć dawkę o 7 mg/kg mc./dobę, jeśli

- Dorośli: kreatynina w surowicy >33% powyżej wartości wyjściowej i klirens kreatyniny <LLN (90 ml/min) podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych i nie może być przypisana innym przyczynom.
- Dzieci: kreatynina w surowicy albo powyżej właściwego dla wieku górnego zakresu normy (GGN) i/lub klirens kreatyniny spada do <LLN (<90 ml/min) podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych i nie może być przypisana innym przyczynom.

Przerwać leczenie po redukcji dawki, jeśli

- Kreatynina w surowicy utrzymuje się na poziomie >33% powyżej wartości wyjściowej i/lub
- CrCl <LLN (<90 ml/min).

### Monitoruj funkcję kanalików nerkowych

- Białkomocz (badanie należy wykonać przed rozpoczęciem terapii, a następnie co miesiąc).
- Glikozuria u osób bez cukrzycy i niski poziom potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, fosfaturia, aminoaciduria (monitorować w razie potrzeby).
- Jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i/lub jeśli wskazane klinicznie, rozważ zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.
- Tubulopatię nerkową zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z  $\beta$ -talasemią leczonych deferyzyrokssem.

Skieruj pacjenta do nefrologa i **rozważ biopsję nerki**

- Gdy stężenie kreatyniny w surowicy jest znamienne podwyższone i jeśli stwierdzono inną nieprawidłowość (np. białkomocz, objawy zespołu Fanconiego), pomimo redukcji dawki lub odstawienia leku.

Pacjenci z wcześniej rozpoznawanym schorzeniem nerek oraz pacjenci, którzy otrzymują produkty lecznicze niekorzystnie wpływające na funkcje nerek, mogą znajdować się w grupie zwiększonego ryzyka powikłań. Należy dołożyć starań, aby pacjenci z biegunką lub wymiotami byli odpowiednio nawodnieni.

Pacjenci pediatryczni z talasemią mogą być narażeni na większe ryzyko tubulopatii nerkowej (szczególnie kwasicy metabolicznej).

Rozważ encefalopatię hiperamonemiczną i wczesny pomiar poziomu amoniaku, jeśli

- pacjenci rozwijają niewyjaśnione zmiany psychiczne podczas leczenia deferyzyrokssem, szczególnie gdy są to dzieci.

## Profil bezpieczeństwa wątroby

### Ocena funkcji wątroby<sup>1</sup>

U pacjentów leczonych deferazyrokssem obserwowano podwyższenie poziomu parametrów funkcji wątroby

- Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów leczonych deferazyrokssem zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, czasami prowadzące do śmierci.
- Większość zgłoszonych przypadków niewydolności wątroby obejmowała pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi, w tym z wcześniej rozpoznawaną marskością wątroby.
- Jednakże nie można wykluczyć roli deferazyroksu jako czynnika przyczyniającego się lub zaostrzającego tego typu dolegliwości.

---

Monitoruj aktywność transaminaz w surowicy, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu, a następnie co miesiąc

- Przerwij leczenie, jeśli stwierdzisz ciągły, postępujący wzrost aktywności transaminaz w surowicy

### Rekomendacje w niewydolności wątroby<sup>1</sup>

Deferazyroks nie jest zalecany u pacjentów z istniejącymi uprzednio ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh).

---

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh)

- Dawkę należy istotnie zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększyć do 50%, a deferazyroks stosować u tych pacjentów ze szczególną ostrożnością.
- Funkcję wątroby należy monitorować przed leczeniem u wszystkich pacjentów – co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

---

Na farmakokinetykę deferazyroksu nie wpływa podwyższenie stężenia transaminaz wątrobowych do 5-krotności górnego zakresu normy.

---

Rozważ encefalopatię hiperamonemiczną i wczesny pomiar poziomów amoniaku, jeśli

- pacjenci rozwijają niewyjaśnione zmiany psychiczne podczas leczenia deferazyrokssem, szczególnie jeżeli są to dzieci.

## PIŚMIENNICTWO

**1.** EXJADE® [EU Summary of Product Characteristics]. Novartis;25-Aug-2022. **2.** Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976; 16 (1):31-41. **3.** Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Ann Intern Med*. 2012; 156 (11):785-795. **4.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al; for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9):604-612. **5.** Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 34 (3):571-590.